Lane Medical Library

Ueber Orthoform.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 15. JULI 1898

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Otto Hecker

aus Cassel.

OPPONENTEN:

Hr. Drd. med. Salchow.
- Drd. med. Buhtz.
- Bergbaubeflissener Paul Hecker.

Berlin.
Druck von E. Ebering.
Mohrenstrasse 59.

Meinen lieben Eltern.

Nachdem Koller im Jahre 1884 das Cocaïn in die Ophthalmiatrik eingeführt hatte, bemächtigten sich bald darauf die meisten Zweige der Heilkunde dieses Mittels zur Erzeugung örtlicher Unempfindlichkeit. Auch die innere Medizin kam so in den Besitz eines lokalen Anaestheticums, das sehr bald die wenigen bisher üblichen Mittel verdrängte und zugleich Veranlassung wurde einen weit ausgedehnteren Gebrauch zu machen von der Aufhebung resp. Linderung der Schmerzen am Orte des Entstehens. Sie bedient sich 2—20 prozentiger Lösungen zur Beseitigung schmerzhafter Affektionen der Schleimhäute, besonders des Mundes, der Nase, des Pharynx und Larynx und des Genitalapparates, ferner zur Unterdrückung von Reflexen für laryngo- und rhinoskopische Untersuchungen.

Ebenso benutzen die Chirurgen das Cocaïn vielfach an Stelle der Richardson'schen Zerstäubung aetherischer Substanzen, deren Wirkung auf dem altbekannten Prinzip der anaesthesierenden Eigenschaften der Kälte beruht. Während durch die Applikation der Kälte nur sehr oberflächliche Unempfindlichkeit erzeugt werden kann, indem kaum die Haut vollständig anaesthesiert wird, ausserdem aber die Wirkung zu schnell vorübergeht, und die Anwendung dieser Methode bis zum Eintritt der Anästhesie oft recht schmerzhaft ist, kann durch Injektion einer Cocaïnlösung eine beliebig tiefgehende Unempfindlichkeit erzielt werden, deren Dauer für einen kleinern chirurgischen Eingriff ausreicht.

Im Gegensatz zu den Schleimhäuten findet bei einfacher Benetzung, selbst mit starken Cocaïnlösungen, durch die intakte Haut hindurch keine Anaesthesie statt, wohl aber bei gleichzeitiger Anwendung der kataphorischen Aktion eines galvanischen Stromes, ein Verfahren, das praktisch noch nicht zu verwerten ist.

Neben der durch Lähmung der peripheren sensibelen

Nerven hervorgerufenen Anaesthesie, der das Cocaïn seine ausgedehnte Benutzung ausser in den genannten Zweigen der Medizin noch besonders in der Augen-, Ohren- und Zahnheilkunde verdankt, auf die näher einzugehen hier nicht der Platz ist, besitzt das Alkaloid noch einen weiteren, wichtigen Vorzug. Es bewirkt nämlich durch Verengerung der peripheren Gefässe eine lokale Ischämie, die nach aussen durch Erblassen der behandelten Teile bemerkbar wird, und die mit einer Herabsetzung der Temperatur verbunden ist. Ausserdem ist das Cocaïn sekretionsbeschränkend und bringt geschwollene Schleimhäute zum Abschwellen.

Neben seinen ausserordentlichen Vorzügen besitzt das Cacaïn aber einige erhebliche Nachteile, die einer ausgedehnteren Anwendung enge Grenzen ziehen. Das sind vor allem seine überaus leichte Resorbierbarkeit und seine enorme Giftigkeit. Was erstere anbetrifft, so ist sie eine natürliche Folge der leichten Löslichkeit des am häufigsten benutzten Cocaïnsalzes, des Cocaïnum hydrochloricum. Infolge der leichten Resorbierbarkeit tritt die erstrebte Anästhesie zwar sehr schnell ein, ist aber auch nur von kurzer Dauer. Interessant ist, dass die anaesthesierende Wirkung schneller verschwindet, als die analgesierende. Man kann nun durch erneute Applikation sofort wieder Unempfindlickkeit erzeugen, muss aber daran denken, dass es bei Anwendung zu hoher Dosen sehr leicht zu Intoxikationen kommen kann. Abgesehen davon, dass viele Personen eine Idiosynkrasie gegen Cocaïn zeigen, so dass bei ihnen schon die unbedeutendsten Mengen bedrohliche Vergiftungserscheinungen hervorrufen, ist der Gebrauch des Cocaïns direkt contraindiciert bei Nervösen, Herzkranken und überhaupt solchen, deren Cirkulationssystem nicht vollständig intakt ist. Seit der Einführung von Cocaïn sind eine ganze Reihe von akuten Vergiftungsfällen bekannt geworden. E. Falk führt in seiner sorgfältig bearbeiteten Statistik aus dem Jahre 1890 176 Fälle an, von welchen 10 tötlich verliefen. Von diesen 10 Todesfällen wurden 8 durch externe und 2 durch interne Anwendung des Cocaïns verursacht. Die geringste Dose, die bei äusser-

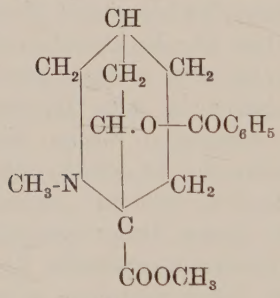
lichem Gebrauch den Tod zur Folge hatte, war 0,04 g gewesen, während die geringste bei innerlichem Gebrauch letale Menge 1,2 g betragen hatte. In den nicht tötlichen Vergiftungsfällen hatten die Kranken oft mehrere Wochen, ja Monate an meistens nervösen Folgen der Cocaïnnebenwirkungen zu leiden. Schleich giebt an, dass etwa 75% der mit 2—5 prozentigen Cocaïnlösungen subcutan Behandelten einen bedrohlichen Collaps, Herzschwäche, kalten Schweiss und ungeheure Seelenangst erlitten.

Für den subcutanen Gebrauch des Cocaïns in der Chirurgie hat nun Schleich eine Methode angegeben, bei der es wegen der äusserst geringen zur Anwendung kommenden Mengen des Alkaloids wohl nie zu einer Intoxikation kommen kann. Er ging aus von der durch Liebreich entdeckten Thatsache, dass eine grosse Anzahl unter sich ganz verschiedenartiger Körper wie Aqua destillata, Salmiak, Eisenvitriol, Antipyrin, Hydrochinon, Schlangengift, Körper der Digitalisgruppe, ätherische Oele etc. den Geweben einverleibt — allerdings unter mehr oder weniger grossen Reizerscheinungen, Schmerzempfindungen und Hyperämie — Anaesthesie zu bewirken vermögen. Wegen dieser Reizerscheinungen hatte Liebreich die in dieser Weise wirkenden Substanzen „Anaesthetica dolorosa“ genannt. Schleich nimmt nun statt des zu dieser Gruppe gehörigen Aqua destillata eine weniger irritierende, schwache Kochsalzlösung, der er, um ihr jede Reizwirkung zu nehmen und zugleich ihre Fähigkeit zu anaesthesieren zu erhöhen, ganz geringe Mengen von Cocaïn und Morphium zusetzt. Da die Gewebe mit dieser Lösung gleichsam „ödemisiert, infiltriert“ werden, hat Schleich seine Methode „Infiltrationsanaesthesie“ genannt. Vermittelst dieser Methode ist es ihm gelungen, ein Verfahren anzugeben, das in vielen Fällen geeignet ist, die gefährlichen und in ihren Neben- und Nachwirkungen unangenehmen Allgemeinnarkosen mit Chloroform und Aether zu ersetzen.

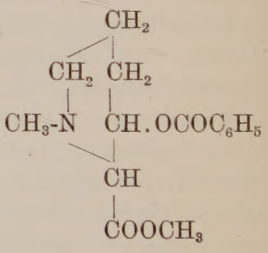
Nach einer vor etwa Jahresfrist erschienenen Veröffentlichung von Einhorn und Heinz in München ist es denselben gelungen, ein auch auf dem Gebiete der inneren

Medizin zu verwendendes Lokalanaestheticum darzustellen, das beiden an ein solches Mittel zu stellenden Anforderungen gerecht werden soll, nämlich gänzlich ungiftig und schwer resorbierbar zu sein. —

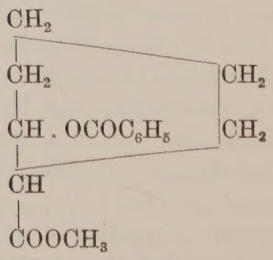
Die beiden Forscher hatten sich die Aufgabe gestellt, die im Cocaïnmolekül oder seinen Derivaten befindliche hypothetische Komponente ausfindig zu machen, welche Träger der Anaesthesie ist, ohne von toxischen Nebenwirkungen begleitet zu sein. Zu diesem Zwecke gingen sie von der Konstitutionsformel des Cocaïns aus, das bekanntlich seiner chemischen Zusammensetzung nach den Benzoylecgoninmethylester darstellt. Aus dieser Formel ist ersichtlich, dass das Alkaloid aus einem Doppelring besteht, der durch die einfachen Ringe eines am N. methylierten Benzoyloxypiperidincarbonsäuremethylesters und eines Benzoyloxyhexahydrobenzoësäuremethylesters gebildet wird:



Cocaïn.

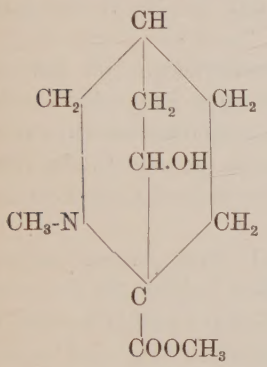


N-Methyl-benzoyloxy-piperidincarbonsäure-methylester.

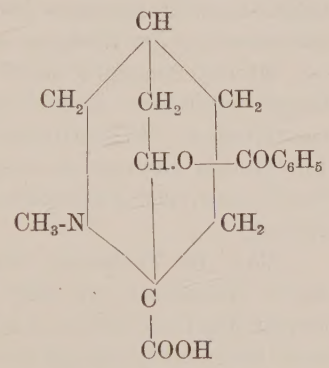


Benzoyloxy-hexahydroben-zoësäuremethylester.

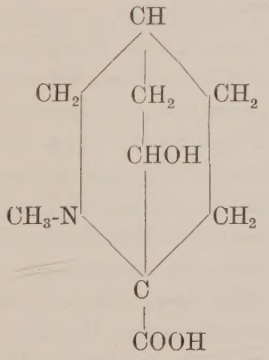
Die nach dem Berichte beider Chemiker schon vor ihnen von Stockmann, Filehne, Ehrlich und Poulsson angestellten Untersuchungen, ob nur das vollständige Cocaïnmolekül anaesthesierend wirke, oder ob auch seine Spaltungsprodukte im stande seien eine ähnliche Wirkung zu äussern, haben ergeben, dass weder der Ecgoninester, welcher das entbenzoylierte Cocaïn darstellt, noch das durch Vorseifung der Gruppe $COOCH_3$ aus dem Alkaloid entstehende Benzoylecgonin, noch das vom Substituenten freie Ecgonin die Eigenschaft haben, schmerzlindernd zu wirken.



Ecgoninmethylester.



Benzoylecgonin.



Ecgonin.

Filehne kam nach Einhorn und Heinz infolge seiner umfassenden Untersuchungen zu dem Resultat, dass die

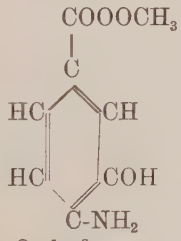
Benzoylgruppe, zur Erzeugung lokaler Anaesthesie unentbehrlich sei.

Wie genannte beide Chemiker des Weiteren berichten, stellten Liebreich, Poulsson und Ehrlich fest, dass die teils aus den Nebenalkaloiden des Cocaïns, teils synthetisch dargestellten substituierten Ecgoninester, die an Stelle der Benzoylgruppe andere Säurereste der aliphatischen und aromatischen Reihe enthalten, bis auf wenige nicht mehr geeignet waren Anaesthesie zu erzeugen. Ehrlich und Poulsson schrieben daher dem Vorhandensein der Gruppe $COOCH_3$ einen gewissen Einfluss auf die Hervorbringung schmerzstillender Wirkung zu.

Merling hingegen suchte zu entscheiden, ob der im Cocaïn enthaltene Doppelring oder der Ring des am N. methylierten Benzoyloxypiperidincarbonsäuremethylesters Anaesthesie verursachen, und gelangte so zur Entdeckung des Eucaïns, welches bekanntlich ebenfalls zu anaesthesieren vermag.

Von der Thatsache ausgehend, dass manche aromatische Substanzen, wie z. B. das Methylviolet die Schmerzempfindung herabsetzen, machten Einhorn und Heinz den in dem Cocaïn enthaltenen hydroaromatischen Ring zum Gegenstand ihrer Untersuchungen. Sie experimentierten unter anderem mit einigen benzoylierten Oxyamidobenzoësäureestern. In der That vermochten die salzsauren Salze dieser Ester in geringem Masse zu anaesthesieren. Bei ihren weiteren Versuchen prüften beide Forscher auch die Muttersubstanzen dieser Benzoylverbindungen, die Amidooxybenzoësäureester, und es stellte sich heraus, dass dieselben in viel höherem Grade die Fähigkeit besitzen die Schmerzempfindung herabzusetzen, als ihre Benzoylderivate. Es gelang Einhorn und Heinz zu konstatieren, dass das ganze Gebiet der aromatischen Amidooxyester die Eigenthümlichkeit hat Anaesthesie zu erzeugen. Besonders hervorstechend durch anaesthesierende und sonstige nützliche Eigenschaften und durch dieselben für die Praxis von hervorragendem Werte zeigten sich zwei Körper der Amidooxybenzoësäureester. Der m.-Amido-p.-Oxybenzoësäuremethylester und

der p.-Amido-m.-Oxybenzoësäuremethylester sind nach Einhorn und Heinz nicht nur völlig frei von unangenehmen Reiz- und Aetzwirkungen, sondern anaesthesieren auch vollkommen. Beide unterscheiden sich nur dadurch, dass letzterer noch schneller und andauernder anaesthesiert, als der erstere. — Der p.-Amido-m.-Oxybenzoësäuremethylester wurde von den Entdeckern mit dem Namen „Orthoform“ belegt. — Das Orthoform ist ein weisses, krystallinisches, geschmack- und geruchloses Pulver, welches im Wasser nur wenig und langsam löslich ist. In letzterer Eigenschaft ruht nach Einhorn und Heinz einer seiner Hauptvorzüge, indem immer nur soviel Substanz gelöst wird, als zur Erzielung einer anaesthesierenden Wirkung notwendig ist. Dieselbe vermag sich also ähnlich wie die antiseptische Wirkung des Jodoforms über viele Stunden, ja Tage auszudehnen.



Orthoform.

Mit Salzsäure bildet Orthoform nach Einhorn und Heinz das gut krystallisierende, im Wasser leicht lösliche und im Gegensatz zum freien Ester sauer reagierende salzsaure Orthoform. Es anaesthesiert ebenso wie ersterer, ist aber wegen seiner sauren Reaktion an empfindlichen Schleimhäuten (Auge) und am alkalisch reagierenden Körpergewebe nicht anwendbar, also für die subcutane Injektion zu vermeiden. Orthoform wirkt nach den Versuchen der Entdecker nur da, wo es mit blosliegenden Nervenendigungen direkt in Verbindung treten kann. Es ist also unmöglich vermittelst Orthoform durch die intakte Haut hindurch oder durch derbere Schleimhäute Anaesthesie zu erzielen. Wohl aber gelingt es zartere Schleimhäute, wie die des Auges,

völlig unempfindlich zu machen gegen äussere Einwirkungen. Aus dem Gesagten ergiebt sich, dass die Art der Anwendung zur Hervorbringung der Anaesthesie von grösster Wichtigkeit ist. Man muss aber nach Einhorn und Heinz stets bestrebt sein das Mittel in möglichst innige Berührung mit der zu anaesthesierenden Fläche zu bringen, wozu sich eine möglichst feine Pulver- oder Salbenform am meisten eignen dürfte.

In der Chirurgie wurde das Orthoform zunächst benutzt, um die äusserst heftigen Schmerzen, die nach Transplantationen aufzutreten pflegen, zu lindern. In der That wurde in verschiedenen Fällen, in welchen vorher andere Mittel, wie z. B. Borsalbe, vergeblich gebraucht worden waren, durch eine 10—20 prozentige Orthoformsalbe völlige Schmerzlosigkeit erzielt. Zugleich machte sich eine deutliche Beschränkung der Sekretion bemerkbar, die um so auffallender war, als es ja bekannt ist, dass die Sekretion der Transplantationsstellen besonders reichlich zu sein pflegt. Durch diese Sekretionsbeschränkung wird natürlich die Anheilung der aufgepflanzten Hautstückchen sehr günstig beeinflusst. Klaussner teilt mit, dass auch die sehr beträchtliche und lästige Salivation in einem Falle von Carcinom der Wangenschleimhaut nach Anwendung von Orthoform wesentlich verringert worden sei.

Auch bei Verbrennungen zweiten und dritten Grades, bei welchen also das Orthoform infolge der Hautdefekte mit den Nervenendigungen in Kontakt treten kann, wurden sehr günstige Erfolge erzielt. Es verschwanden nicht nur nach kurzer Zeit die Schmerzen, sondern es trat auch infolge der überall beobachteten Sekretionsbeschränkung sehr schnell Heilung ein.

Es würde zu weit führen alle bisher mit Orthoform behandelten Verletzungen genauer anzuführen. Kallenberger-München hat eine grosse Anzahl von Fällen zusammengestellt, an denen sich das Orthoform bewährt hat. Er benutzte es bei Unterschenkelgeschwüren, die oft recht schmerzhaft sind, bei carcinomatösen und luetischen Geschwüren, bei Verletzungen, die durch schneidende und

quetschende Gewalten hervorgerufen waren, etc. Vielfach verschwanden die Schmerzen auf Orthoform in Fällen, in denen Morphium sich als nutzlos erwiesen hatte. In einigen Fällen machte Kallenberger Kontrollversuche, indem er ohne Vorwissen des Kranken statt des Orthoforms ein anderes Mittel applicierte. In allen diesen Fällen wurde aber sehr bald über Schmerzen geklagt, so dass er wieder Orthoform verordnen musste. Nach Klaussner und Kallenberger trat die Anaesthesie 3—5 Minuten nach der Anwendung des Mittels ein und hielt durchschnittlich 30—35 Stunden an. Zu der Dauer der absoluten Schmerzlosigkeit kommt noch als Nachwirkung des Orthoforms eine relative, in der die Schmerzen nicht so heftig sind, wie vor der Behandlung. Kallenberger giebt an, dass die Nachwirkung um so länger dauere, je länger die Orthoformbehandlung gedauert habe.

Wie schon erwähnt, ist das salzsaure Orthoform, wegen seiner sauren Reaktion zur subcutanen Injektion nicht zu verwenden. Hirschbruch-Posen schlägt nun vor, eine 3 % Aufschwemmung des freien Esters in Wasser zu diesem Zwecke zu benutzen, die sich sehr leicht herstellen lässt, da Orthoform in Wasser keine Klumpen bildet. Er bedient sich einer gewöhnlichen Pravazspritze mit etwas weiterer Kanüle, um Verstopfung derselben zu vermeiden. Um den Schmerz des Einstichs zu ersparen, injiciert er zunächst einen Teilstrich der Pravazspritze einer 2 procentigen Cocaïnlösung. Dann injiciert er unter beständigen Umschütteln des Gemisches endermatisch und hypodermatisch von der cocaïnisierten Quaddel ausgehend eine Spritze voll, worauf nach wenigen Minuten völlige Anaesthesie eintreten soll, die den Vorteil habe sehr lange anzudauern und vollständig ungefährlich zu sein.

Der Wert des Mittels wird beträchtlich gesteigert durch seine absolute Ungiftigkeit. Heinz gab Kaninchen mehrere Tage 2—4 g pro dosi per os und Hunden in derselben Weise 3—6 g bez. 3 g und mehr in Hauttaschen vernäht, ohne dass schädliche Nebenwirkungen bemerkt worden wären. Auch die Sektion dieser Tiere ergab keine

Veränderung der Organe. Noch beweisender ist vielleicht der Fall, welchen Kallenberger beschreibt. Derselbe gab einem Patienten auf eine ausgedehnte Geschwürsfläche innerhalb einer Woche ungefähr 60 g, ohne dass sich Unwohlsein oder Veränderungen des Harns, etc. zeigten.

Eine weitere nützliche, besonders für die Wundbehandlung in Betracht kommende Eigenschaft des Orthoforms ist nach Einhorn und Heinz seine antiseptische, bakterienfeindliche Wirkung.

Zum Beweise dieser Angabe führt Kallenberger folgenden Versuch an: „Muskelstücke von Kaninchen zeigen im Zimmerschmutz gewälzt und mit Wasser angesetzt bei 37° nach 24 Stunden intensive Fäulnis. Wurden dagegen die inficierten Muskelstückchen vorher mit Orthoform bestreut, so entwickelten sie keine Spur von Geruch, und die darüberstehende Flüssigkeit blieb klar.“ Auch Klaussner giebt an, dass durch Orthoform die Wunden niemals ungünstig beeinflusst worden seien, dass niemals Eiterung hervorgerufen sei und dass sie vielmehr sistierte, wenn eine solche vorhanden war.

Unterstützt wird diese Ansicht ferner von Mosse, welcher folgendermassen vorging: Er nahm einen Kolben mit einer Lösung von 10 g Pepton in 250 ccm Wasser, zu der er 1 ccm einer 10%igen Sodalösung gesetzt hatte. Hierzu gab er nach gründlichem Sterilisieren 1 g Orthoform, das sich bald löste, und impfte das ganze Gemisch mit Stuhlgang. Dasselbe geschah mit einem ebenso behandelten Kontrollkolben ohne Orthoformzusatz. Nachdem beide Kolben 24 Stunden im Brutschrank gestanden hatten, zeigte der Kontrollkolben starken Fäulnisgeruch, während der mit Orthoform behandelte geruchlos war. Nachdem je ein Teil beider Kolben überdestilliert war, gab das Destillat des Kontrollkolbens starke Indol- und Phenolreaktion, während diese Körper in dem Destillat des mit Orthoform versetzten Kolbens nicht nachzuweisen waren. Mosse schliesst daraus, dass das Orthoform starke eiweissfäulniswidrige Eigenschaften besitzt.

Im Gegensatz hierzu halten Lichtwitz und Sabrazès-

Bordeaux das Orthoform auf Grund ihrer Untersuchungen für ein nur mässiges Antiseptikum. Nach ihren Angaben verzögert das Orthoform in Mengen von 70 Centigramm pro Liter dem Harn zugesetzt die ammoniakalische Gährung, ohne sie jedoch zu verhindern. Eine Kultur von Staphylococcus pyogenes aureus in Bouillon, der 50 Centigramm pro Liter Orthoform zugesetzt wurden, veränderte sich nicht merklich. Am Schluss eines Monats waren die Ueberimpfungen auf feste Nährböden noch virulent, und die so erhaltene Nachkommenschaft unterschied sich nicht von einer durch eine Reinkultur erzielten. Als man die Dose auf 2 Gramm erhöhte, entstand ein Niederschlag von Orthoform auf dem Boden des Gefässes und die Bouillon nahm im Brutschrank bei 25° Celsius eine trübe, schokoladenbraune Färbung an. Nach 8 Tagen zeigte sich eine leichte Abschwächung der Virulenz, aber erst nach 14 Tagen waren die Kulturen steril, so dass die mit ihnen angestellten Impfungen ein negatives Resultat ergaben.

Lichtwitz und Sabrazès fügen noch hinzu, das, wenn man das im Handel vorkommende Orthoform auf die üblichen festen und flüssigen Nährböden bringt, auch in der Temperatur des Brutschranks keine Entwicklung von Mikroben stattfindet.

In der Augenheilkunde erprobte Boisseau-Bordeaux das Orthoform an einer grossen Reihe von Patienten. Zunächst machte er, um die Wirkung des Mittels kennen zu lernen, einen sehr lehrreichen Tierversuch. Er brachte 5 Centigramm fein gepulverten Orthoforms in den linken Lidsack eines Hundes. Das Tier blinzelte stark, ohne jedoch ein anderes Aussehen zu bieten, als das, welches ein Fremdkörper hervorruft; es hielt seine Augenlider halb geschlossen. 10 Minuten darauf rief eine neue Dose von Orthoform nur geringes Blinzeln hervor, und 3 Minuten nach dieser Zeit war weder Mydriasis noch Myosis eingetreten. Die Konjunktiva war absolut insensibel. Selbst auf starke Reize reagierte der Hund nicht mit Bewegungen. Die Cornea dagegen war nicht völlig anaesthesiert; denn auf Berührung erfolgte Lidschluss. Der Druck im Augeninnern mit dem

Tonometer gemessen, war auf beiden Augen gleich. An der oberen Partie des Cornealrandes machte Boisseau nun eine Peritomie, indem er eine Zone von 2 mm Breite und 8 mm Länge aufhob, ohne das geringste Zeichen von Schmerz zu erzielen. Er tamponierte die geringe Blutung und bestreute die kleine Wunde mit Orthoform, worauf nach 10 Minuten das Tier beide Augen gleichweit öffnete und nicht zu leiden schien. Die Pupillen waren gleichweit, die Konjunktiva kaum injiciert. Am folgenden Tage schien das Auge noch 9 Stunden analgesiert und anaesthesiert zu sein. Nach erneuter Applikation von Orthoform trat wiederum weder Mydriasis noch Myosis auf, während die Cornea leicht anaesthesiert und ohne Infiltration erschien. Der weitern Behandlung entzog sich der Hund durch Flucht. Als er nach 4 Tagen wieder eingefangen war, zeigte sich das obere Lid, der Konjunktivalsack und die Wunde leicht infiltriert, das Auge war weit geöffnet und zeigte kaum angedeutete Mydriasis. Die Iris reagierte normal, und nach 8 Tagen war die Wunde beinahe vernarbt.

Nach Boisseau zeigt diese Beobachtung klar, dass Orthoform abgesehen von einer leichten Rötung nicht reizt, analgesierende Eigenschaften besitzt, keinen Einfluss hat auf die Spannung im Augeninnern und keine Mydriasis erzeugt.

Infolge dessen wandte Boisseau das Orthoform bei einer grossen Anzahl von Augenaffektionen, besonders bei Konjunktivitis mit Ulcerationen, Keratitis phlyctaenularis, Kerato-Konjunktivitis, traumatischer Katarakt, Blepharospasmus, Photophobie etc. an. In den meisten Fällen trat kurz nach der Applikation des Orthoforms in Pulver- oder Salbenform (mit Vaseline) ein leichtes Brennen auf, das aber bald vollständiger, lang andauernder Schmerzlosigkeit Platz machte. Nach kürzerer oder längerer Behandlung gingen gewöhnlich die Erscheinungen der betreffenden Erkrankung zurück, so dass in vielen Fällen Heilung erzielt wurde. In verschiedenen Fällen waren andere Medikamente, wie Cocaïn, Atropin, gelbes Quecksilberoxyd, antiseptische Waschungen, Jodoformvaseline, Holocaïn vergebens gebraucht worden.

Boisseau hält sich infolge seiner mit dem Orthoform gemachten Erfahrungen für berechtigt, folgende Schlüsse über die Wirksamkeit des Mittels zu ziehen: „Das Orthoform ist absolut unschädlich, selbst bei längerem Gebrauch. Als Lokalanaesthetikum besitzt es die hervorragendsten schmerzlindernden Eigenschaften. Die Analgesie dauert lange an, wenigstens 12 Stunden. Diese lange Dauer ist eine Folge seiner geringen Löslichkeit. Das Medikament wirkt nicht nur als Analgetikum, sondern auch als lokales Heilmittel. Es ist nicht so reizend, wie Jodoform und gelbes Quecksilberoxyd. Der Gebrauch des reinen Orthoforms ist schmerzhaft, in Salbenform viel weniger. Zusammen mit Vaseline scheint es weniger wirksam zu sein, wie mit Lanolin.

Die Salbe mit Lanolin begünstigt die Aufsaugung des Orthoforms, aber der Schmelzpunkt des Lanolins ist zu hoch. Die zu homogene Salbe hat nicht Zeit sich aufzulösen und in den Lidsäcken auszubreiten. Sie wird durch den Thränenfluss mechanisch aus dem Auge herausgespült. Die Mischung von Adeps suilli (axonge) mit Lanolin macht die Salbe weniger konsistent."

Auf dem Gebiete der inneren Medizin wurde das Orthoform auf Veranlassung von Einhorn und Heinz in einer grossen Anzahl von Fällen von Neumayer-München auf seine Wirkung und Verwendbarkeit geprüft. Neumayer führte das Orthoform zunächst gegen die so überaus zahlreichen tuberkulösen Geschwüre des Larynx ins Feld. Bekanntlich sind diese Ulcera oft mit den heftigsten Schmerzen verbunden, so dass die Kranken oft vorziehen zu verhungern, als durch Schlucken ihre Beschwerden noch zu verstärken. Man hat eine ganze Reihe von Mitteln gegen diese Schmerzen gebraucht, so unter anderem Cocaïn, Morphium, Injektionen von Menthol in den Larynx oder Inhalationen mit demselben Mittel, Pinselungen mit Karbolglycerin und gesättigten Antipyrinlösungen u. dergl.; aber einesteils ist die Wirkung nur eine sehr schnell vorübergehende, anderenteils ist die Applikation dieser Mittel für die Patienten oft lästig und schmerzhaft.

Neumayer verordnete diesen Patienten nur Insufflationen von 0,2 reinem Orthoform, salzsaurem Orthoform und dem m.-Amido-p.-Oxybenzolsäuremethylester. In allen von ihm behandelten Fällen trat nach 5—15 Minuten Schmerzlosigkeit ein, die es dem Kranken erlaubte, feste und flüssige Speisen zu geniessen, ohne Beschwerden zu erleiden. Die Dauer der Schmerzlosigkeit variierte zwischen 2 und 40 Stunden. Nach dieser Zeit traten die Schmerzen ganz allmählich wieder auf, eine Beobachtung, die auch von den Chirurgen gemacht worden war. In der Länge der Wirkung schienen die Präparate einander ziemlich gleich zu sein, nur gaben nach Neumayer die Patienten nach Anwendung des salzsauren Orthoforms an, dass ein Brennen im Halse aufträte, welches ungefähr 10 Minuten anhalte.

Aehnliche Erfolge wurden mit dem Orthoform bei den Magenerkrankungen erzielt, die mit Ulceration einhergehen. Hier bediente sich Neumayer gewöhnlich des salzsauren Orthoforms in Dosen von 0,25—1,0. Das salzsaure Salz des m.-Amido-p.-Oxybenzoësäuremethylesters verhielt sich ähnlich wie das salzsaure Orthoform. Nach der Aufnahme des Orthoforms klagten die Patienten zunächst über Zunahme der Schmerzen. Nach etwa 10 Minuten trat dann in den meisten Fällen eine $1^1/_2$—22 stündige Schmerzlosigkeit auf. In einem Falle, in welchem durch Anwendung der Basis eine längere Anaesthesie erzielt wurde, klagte nach Neumayer der betreffende Patient nicht über die bei Gebrauch des Salzes regelmässig angegebenen Schmerzen. Wurde Orthoform kurz nach der Nahrungsaufnahme gegeben, so wurde meist kein nennenswerter Erfolg konstatiert, entweder weil das Mittel zu sehr verdünnt wurde, oder weil es am Kontakt mit der Geschwürsfläche durch die Speisen gehindert wurde. Ebenso wirkte es nicht bei allen den Magenerkrankungen, bei denen das Vorhandensein einer Geschwürsfläche ausgeschlossen werden konnte, sodass Neumayer die Hoffnung ausspricht, das Orthoform als diagnostisches Hülfsmittel zur Feststellung ulcerativer Prozesse des Magens verwerten zu können. In einem Falle von Ulcus ventriculi

trat nach Darreichung von Orthoform keine Besserung ein, da das Mittel sofort ausgebrochen wurde.

Aehnlich günstig wie bei den Geschwüren des Larynx dem Ulcus und Carcinoma ventriculi zeigte sich das Orthoform bei den Ulcera der Zunge und Wangenschleimhaut. Hier machte Neumayer die interessante Beobachtung, dass Tast- und Geschmacksempfindung auf der Zunge kaum vermindert war, obwohl die Schmerzempfindung vollständig aufgehoben war. Bei Anwendung des Orthoforms auf der Zunge gaben die Patienten meistens ein leichtes Gefühl von Vertaubung an. Wie von vornherein zu erwarten war, wirkte das Orthoform vorzüglich bei schmerzhaften Ulcerationen der Schleimhaut des Urogenitalsystems, da ja auch hier durch Freiliegen der sensibelen Nervenendigungen dem Orthoform die Möglichkeit gegeben war, in direkte Beziehung zu denselben zu treten.

Die Erfahrungen, welche andere Aerzte mit dem Orthoform gemacht haben, stimmen im allgemeinen mit denen Neumayers überein. Sehr günstig lauten in dieser Hinsicht die Berichte von Lichtwitz und Sabrazès-Bordeaux und Yonge-Manchester.

Obwohl Neumayer an einigen Fällen von Angina catarrhalis und phlegmonosa die geringe Wirkung des Orthoforms durch intakte Schleimhäute erkannt hatte, versuchte er es dennoch als Ersatzmittel des Cocaïns bei Operationen der oberen Luftwege zu gebrauchen. Der Erfolg war vollständig negativ, sowohl bei Anwendung des Orthoforms wie auch des m.-Amido-p.-Oxybenzoësäuremethylesters. Yonge, der ähnliche Versuche anstellte, machte die Beobachtung, dass nach Applikation des Orthoforms auf die Zunge, die Wangenschleimhaut oder den Pharynx zwar eine stumpfe, starre („numb“) Sensation nach Verlauf von ungefähr 5 Minuten einträte: „but there is little real anaesthesia.“ „Die Wirkung auf den Larynx,“ fährt er fort, „ist eine Herabsetzung der Reflexerregbarkeit. Ein eigentümliches Gefühl, ähnlich wie das durch Cocaïn hervorgerufene, wird während 5 Minuten wahrgenommen. Ein paar Minuten später ist dieser relative Verlust der

Empfindung verschwunden. Aber wenn man vor seinem Abklingen mit einer Sonde die Stimmbänder und das Innere des Kehlkopfes berührt, so erhält man zwar eine Art von Würgbewegung („gagging"), aber keinen Larynxkrampf oder Husten.

Wenn man an demselben Patienten eine ähnliche Prozedur ohne vorausgegangene Anwendung von Orthoform vornimmt, so verursacht man intensive Uebelkeit und einen Hustenanfall. Die intakte Nasenschleimhaut ist im gleichen geringen Grade dem Einfluss von Orthoform zugänglich. Ein Gefühl von Vertaubung wird in ungefähr 2 Minuten bemerkt, das in eine Art von matter und vergänglicher Anaesthesie übergeht."

Anders zu verhalten scheint sich das Orthoform bei der entzündlich veränderten und geschwollenen Nasenschleimhaut. Von Lichtwitz-Bordeaux sind nämlich einige Fälle von Rhinitis vasomotoria, Heufieber (hydrorrée nasale, fièvre des foins) beschrieben, die durch Behandlung mit Orthoform geheilt wurden. Die Rhinitis vasomotoria ist eine mit starker Hyperaesthesie der Nasenschleimhaut, wässerigem Sekret, Niesen und Thränenfluss einhergehende Affektion, die bald ganz plötzlich, bald mehr allmählich gewöhnlich in den Sommermonaten von Mai bis August (fièvre des foins) manchmal auch zu andern Jahreszeiten (hydrorrèe nasale) auftritt und durch ihre unangenehmen Symptome äusserst lästig für die Patienten wird, zumal der Katarrh häufig auf die Konjunktiva und die Respirationsschleimhaut übergeht. In anatomischer Hinsicht findet man meistens, wie auch Lichtwitz von einem seiner Patienten angiebt, eine Schwellung der sogenannten cavernösen Gewebe der Nasenschleimhaut, die besonders deutlich an den hintern Muscheln in die Erscheinung tritt. Die Therapie bestand bisher in Injektionen von Chinin-, Carbol-, Sublimat-, Kochsalz-, Salicyl- und besonders Cocaïnlösungen in die Nasenhöhle. Ausserdem hatte man noch eine grosse Anzahl von Mitteln als Gurgelwässer und zu Inhalationen benutzt und empfohlen. Am sichersten half noch immer eine 4% Cocaïnlösung; aber ihre Wirkung war von zu

kurzer Dauer und durch allzuhäufige Anwendung derselben waren die Kranken der Gefahr der Cocaïnomanie ausgesetzt.

Lichtwitz blies nun gepulvertes Orthoform vermittelst des Insufflators von Kabiersky in die Nasenhöhle und erzielte in einem Falle nach einmaliger Behandlung dauernde Heilung. In den beiden andern Fällen mussten die Insufflationen wiederholt werden. Jedesmal trat sofortiges Aufhören der Symptome ein und Lichtwitz macht infolge seiner Erfahrungen den Vorschlag, das Orthoform an die Stelle des wenig wirksamen und gefährlichen Cocaïns zu setzen in allen Fällen von Rhinitis vasomotoria, auch ohne sichtbare Laesion der Nasenschleimhaut. Für das Zustandekommen der Orthoformwirkung ist es eben nicht nötig, dass grössere Substanzverluste bestehen; schon die unbedeutendsten Kontinuitätstrennungen, wie sie wohl bei jedem Katarrh vorkommen, genügen, um einen Kontakt des Mittels mit den Nervenendigungen zu ermöglichen.

Auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. Goldscheider wurde das Orthoform im städtischen Krankenhause Moabit an einer grossen Anzahl von Patienten angewendet. Einige der instruktivsten Fälle führe ich im Folgenden etwas ausführlicher an.

1. Fall.

W. J., 24 Jahre alt, Arbeiter, Phthisis pulmonum et laryngis. Leichte Rötung des ganzen Kehlkopfes und der beiden Stimmbänder. Am Ansatz des linken Stimmbandes an den Aryknorpel eine kleine Ulceration, Schwellung der Schleimhaut über den Aryknorpeln. Zwischen denselben ein Geschwür mit geringer Granulationsbildung. Patient klagt über Kitzeln, Stechen, Hustenreiz, Schmerzen beim Schlucken, starke Heiserkeit. Patient war bisher mit Einpinselungen einer 10% Cocaïnlösung behandelt worden, die immer starken Brechreiz und ein unangenehmes, pelziges Gefühl auf der Zunge im Gefolge hatten und ihn für $^3/_4$ bis eine Stunde von seinen Beschwerden befreiten. Eine Insufflation von 0,2 g Orthoform rief leichten Hustenreiz hervor und ein Brennen, das etwa 10 Minuten andauerte

und nicht besonders unangenehm empfunden wurde. Hierauf trat sehr schnell Linderung ein. Patient konnte gut schlucken, hatte keinen Hustenreiz, und seine Stimme klang bedeutend klarer und reiner. Nach 36 Stunden bemerkte er ein leichtes Kitzeln, das jedoch gut zu ertragen war und erst allmählich stärker und schmerzhaft wurde. Die Behandlung wurde alle 48 Stunden wiederholt, was vollkommen genügte. In letzter Zeit hielt das Wohlbefinden 4 bis 5 Tage an und am 5. Tage waren die Beschwerden noch nicht sehr stark. Die Dosen wurden niemals vermehrt. Die laryngoskopische Untersuchung eine Stunde nach der Behandlung mit Orthoform ergab, dass Rötung und Schwellung der Kehlkopfschleimhaut deutlich abgenommen hatten. Vielleicht ist darauf die bessere Sprache zurückzuführen.

2. Fall.

R. T., 23 Jahre alt, Friseur, Phthisis pulmonum et laryngis. Schwellung und Rötung der ganzen Kehlkopfschleimhaut. Fast vollständiger Defekt des rechten Stimmbandes, Ulcerationen auf dem linken. Epiglottis stark gewulstet und gerötet. Patient klagt über starke Heiserkeit, Stechen und fortwährenden Hustenreiz. Der Husten raubte ihm fast allen Schlaf. Morphium und Cocaïn vermochten die Beschwerden nicht zu beseitigen. Das Cocaïn, welches dieselben unangenehmen Nebenwirkungen zeigte wie im vorigen Falle, wirkte nur $^1/_2$ bis 1 Stunde. Nach einer Insufflation von 0,2 g Orthoform trat zunächst ein 10 Minuten anhaltendes Brennen auf. Dann erfolgte Linderung der Beschwerden. Nach 24 Stunden traten allmählich wieder leichte Schmerzen auf, die nach etwa 30 Stunden ihre alte Höhe erreichten. In letzter Zeit wurde der Kranke jeden dritten Tag mit Orthoform behandelt. Einmal dauerte die Schmerzlosigkeit sieben Tage an.

3. Fall.

G. H., 38 Jahre alt, Arbeiter, Phthisis pulmonum et laryngis. Beide Stimmbänder sind diffus gerötet und geschwollen; dagegen sind Ulcerationen auf denselben nicht

sichtbar. Auf der rechten Plica ary-epiglottica befindet sich ein kleines linsenförmiges Geschwür, ein zweites zwischen den Aryknorpeln. Auch die Schleimhaut des übrigen Kehlkopfes und besonders der Epiglottis ist stark gerötet. Patient hat starken Husten mit geballtem tuberkelbazillenhaltigem Sputum, Stechen im Kehlkopf, Heiserkeit und Schluckbeschwerden. Cocaïnpinselung vermochte den Zustand nur bis zu $1^1/_2$ Stunden zu bessern. Eine Insufflation von 0,2 Orthoform erzeugte zunächst ein 15 Minuten anhaltendes Brennen mit leichtem Hustenreiz, dann völlige Schmerzlosigkeit, die 24 Stunden andauerte und ganz allmählich abklang. Auch die Heiserkeit hatte beträchtlich nachgelassen, der Husten dagegen nicht. Auch hier zeigt die eine Stunde nach der Behandlung vorgenommene laryngoskopische Untersuchung Anaemie der Kehlkopfschleimhaut.

4. Fall.

A. K., 52 Jahre alt, Kaufmann, Phthisis laryngis progressa et pulmonum levis. Ulcera in larynge mit fast totaler Zerstörung beider Stimmbänder, ausgebreiteten Lenticulargeschwüren der hinteren Trachealwand. Der linke Rand der stark geschwollenen Epiglottis ist geschwürig zerfallen. An der Lunge nur leichte, nicht cavernöse Spitzenaffektion. Patient klagte über heftige Schmerzen und Stiche, starken Husten mit schaumigem Auswurf und enorme Heiserkeit. Wegen der heftigen Schmerzen bekam Patient nachts $1^1/_2$ Spritzen einer $1\,\%$ Morphiumlösung, während des Tages 3 mal je 15 Tropfen derselben Lösung und je 2 mal eine Einpinselung einer $10\,\%$ Cocaïnlösung. Das Cocaïn wirkte nur $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde. Die Schmerzen waren besonders stark beim Schlucken. Der Schlaf war trotz der reichlichen Morphiumdosen nachts oft unterbrochen.

Nach einer Insufflation von 0,2 g Orthoform zeigte sich ein etwa 15 Minuten anhaltendes Brennen, etwas stärkerer Hustenreiz, der mit geringer Dyspnoe verbunden war. Während die Stimme bei der kolossalen Zerstörung des

Kehlkopfes natürlich unverändert blieb, trat auch hier vollständige Schmerzlosigkeit ein, die 24 Stunden anhielt. Der sehr quälende Husten hörte bei diesem Patienten auf im Gegensatz zum vorigen Fall. Diese Thatsache ist so zu erklären, dass der Husten in Fall 4 ein echter Croup- oder Kehlkopfhusten war, da ja die Veränderungen in den Lungen nur sehr geringfügig waren, während in Fall 3 der Husten von den beträchtlich veränderten Lungen ausgelöst wurde und von dem Orthoform nicht beeinflusst werden konnte. — Nach dem Eintritt der Schmerzlosigkeit fühlte sich der Patient sehr wohl, ass mit gutem Appetit, ohne Schmerzen zu verspüren, und schlief die ganze Nacht ruhig, nachdem er gegen Abend eine Spritze Morphium bekommen hatte. Auch in diesem Falle erschien der Kehlkopf nach der Orthoformbehandlung blasser. Nach 24 Stunden stiegen die Beschwerden langsam an, ohne jedoch nach 4 Tagen die alte Höhe zu erreichen. Die Wiederholung der Behandlung ergab denselben Erfolg. Die Behandlung wurde bis zu dem infolge des zunehmenden Marasmus eintretenden Tode fortgesetzt.

5. Fall.

E. K., 54 Jahre alt, Arbeiter. Phthisis pulmonum et laryngis. Stimmbänder gewulstet und fleckig gerötet. Am rechten Stimmband befinden sich zwei Ulcerationen, eine dritte auf der Plica ary-epiglottica, an der vorderen Kehlkopfwand ein grünlicher Belag. Patient klagt über fortwährend bestehende Schmerzen, die er als ein „Kriebeln" bezeichnet, über Schluckbeschwerden, Husten und Heiserkeit. Durch Orthoformeinpuderung wurde ebenfalls eine etwa zwölfstündige Befreiung von den Beschwerden erzielt. Wie in allen Fällen trat auch hier sofort nach der Einblasung ein Brennen auf.

6. Fall.

A. B., 44 Jahre alt, Kutscher. Phthisis laryngis. Schwellung und Rötung der Schleimhaut über den Aryknorpeln, kleine Unebenheiten, anscheinend Narben am rechten Stimmband; am linken mehrere konfluierende

Ulcerationen. Bei diesem Patienten traten die Schmerzen besonders während der Nacht auf und raubten ihm fast allen Schlaf. Die Beschwerden liessen nach Insufflation von Orthoform für 6 bis 12 Stunden nach und Patient zeigte sich besonders befriedigt darüber, dass er nachts gut schlafen konnte.

7. Fall.

J. B., 63 Jahre alt, Schlosser. Phthisis pulmonum und Rhagaden auf der Zunge. Patient zeigte einige tiefe quer über den Zungenrücken verlaufende Rhagaden, über deren Entstehen er nichts anzugeben weiss. Dieselben bestehen seit einiger Zeit und verursachen heftige Schmerzen beim Sprechen und Essen. Besonders heftig waren die Schmerzen beim Genuss fester Speisen, sodass Patient hauptsächlich auf flüssige Nahrung angewiesen war. Es wurde nun Orthoform eingerieben, worauf zunächst Brennen angegeben wurde, und dann Schmerzlosigkeit eintrat. Patient gab ferner ein Gefühl von Vertaubung an, während der Geschmack unbeeinflusst blieb. Nach 2 Tagen war vollständige Heilung der Zunge eingetreten. Interessant wäre es zu entscheiden, ob die antiseptischen Eigenschaften des Orthoform bei dieser schnellen Heilung eine Rolle gespielt haben, oder ob die Heilung nur dadurch befördert wurde, dass durch den Wegfall der Schmerzen der Grund zu allerlei Reizen, die von dem Kranken natürlich zur Unterdrückung derselben angestellt wurden, beseitigt war.

8. Fall.

G. L., 35 Jahre alt, Hilfsweichensteller, Phthisis pulmonum et laryngis. Kehlkopf anfangs weiss belegt, später mässig gerötet, beide Stimmbänder fast vollständig zerstört bis auf etwa 2 mm grosse Reste an der vorderen Kommissur. Die Aryknorpel sind teilweise zerstört; zwischen denselben befindet sich ein Geschwür. Patient klagt über Heiserkeit und starken Husten mit schaumigem Auswurf, hat aber keine eigentlichen Schmerzen. Die Behandlung mit Morphium und Cocaïn wegen des starken Hustens war nur von geringer Wirkung. Orthoforminsufflation coupiert

auch hier den Husten und ermöglicht dadurch ruhigen Schlaf. Die Dauer der Orthoformbehandlung betrug meistens 12 Stunden.

9. Fall.

P. M., 36 Jahre alt, Schornsteinfeger, Phthisis pulmonum et laryngis. Rechtes Stimmband etwas gerötet. Das linke Stimmband trägt am Aryknorpelansatz ein kleines Ulcus. Ein weiteres kleines Geschwür befindet sich zwischen den Aryknorpeln. Patient klagt über Heiserkeit und sehr quälenden Husten, der mit heftigen Schmerzen einhergeht. Er wurde vorher wochenlang täglich mit Milchsäure behandelt. Trotzdem diese Kur äusserst schmerzhaft war, hatte sie doch keinen Erfolg gehabt. Orthoform erzeugt nach einer kurzen Zunahme der Beschwerden eine etwa 48 Stunden anhaltende Linderung. Die Schmerzen verschwinden zwar nicht ganz, sind aber auszuhalten. Der Husten lässt nach der Behandlnng nach.

10. Fall.

K. W., 61 Jahre alt, Kutscher. Phthisis laryngis. Fast völlige Zerstörung des linken Stimmbandes und Ulcerationen auf dem rechten. Epiglottis stark gerötet und höckerig. Patient klagt über Halsschmerzen und heisere Stimme. Nach Insufflation von 0,2 g basischen Orthoformes tritt zunächst Brennen auf, dann völlige Anaesthesie von zwei bis drei Stunden Dauer. Dann steigen die Schmerzen allmählich wieder an. Unter fortgesetzter Orthoformbehandlung lassen die Halsschmerzen allmählich nach, die Stimme wird klarer und deutlicher. Als der Patient 14 Tage später wieder laryngoskopiert wird, zeigt es sich, dass die Geschwüre im Kehlkopf heilen. Er giebt an, dass nur noch geringe Schmerzhaftigkeit vorhanden sei.

11. Fall.

H. K., 30 Jahre alt, Zimmermann. Phthisis laryngis. Ulcerationen beider Stimmbänder, starke Rötung und Schwellung der Taschenbänder. Patient hat Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Husten mit reichlichem serös-eitrigem und schaumigem Auswurf. Die Insufflation von

0,2 g Orthoform erzeugt eine absolute Linderung der Schmerzen von 12stündiger Dauer. Nach dieser Zeit stellten sich die Schmerzen allmählich wieder ein. Patient wurde als gebessert entlassen.

12. Fall.

G. B., 21 Jahre alt, Hausdiener. Phthisis pulmonum. An der hintern Wand des Kehlkopfes in der Regio interarytaenoidea zeigen sich Wucherungen, aber keine deutlichen Geschwüre. Patient klagt über Hustenreiz und Schmerzen. Orthoformeinblasung hatte keinen Erfolg. Die Beschwerden blieben dieselben.

13. Fall.

R. P., 34 Jahre alt, Arbeiter. Phthisis pulmonum et laryngis. Kehldeckel infiltriert. Linker Aryknorpel mit Ulcerationen bedeckt und geschwollen. Patient klagt über Schmerzen beim Schlucken und starkes Kitzeln mit Hustenreiz verbunden, das sich besonders morgens bemerkbar macht. Eine Insufflation von 0,2 g Orthoform erzeugt Linderung der Beschwerden, die etwa 40 Stunden anhält. Nebenbei wird Patient mit Menthol eingepinselt, gegen das starke Druckgefühl, welches die Schwellung des linken Stimmbandes verursacht. Auch hier scheinen bei der seit längerer Zeit fortgesetzten Behandlung die Geschwüre zu heilen.

14. Fall.

L. A., 50 Jahre alt, Arbeiter. Carcinoma ventriculi. Links unter dem Rippenbogen fühlt man einen etwa gänseeigrossen Tumor. Sichergestellt wurde die nach den üblichen Methoden gestellte Diagnose durch eine Probelaparatomie, die zugleich ergab, dass das Carcinom inoperabel sei. Die von derselben herrührende, gut verheilte Narbe befindet sich in der Linea alba etwa zwei Finger breit unter dem Processus xiphoideus. Patient klagt über Aufstossen, häufiges Erbrechen und äusserst heftige Schmerzen in der Magengegend, besonders links. Das Liegen auf der linken Seite ist unmöglich. Die bisherige Behandlung hatte in häufigen Magenausspülungen bestanden und in Darreichung

von Bismutum subnitricum. Ausserdem erhielt er täglich 4 Centigramm Morphium. Die Schmerzen liessen zwar etwas nach, jedoch nicht so, dass sie dem Patienten einen ruhigen Schlaf ermöglicht hätten. Patient bekam nun zum ersten Male abends, nachdem er um 12 Uhr mittags zum letzten Male Nahrung zu sich genommen hatte, eine Messerspitze — etwa 0,3 g — Orthoform in einem Glase Wasser verrührt zu trinken. Er gab zunächst eine Zunahme der Schmerzen an, aber bald darauf verschwanden dieselben. Er konnte auf der linken Seite und auf dem Bauche ohne Beschwerden liegen. Besonders gut wirkte das Orthoform, wenn es direkt nach einer Magenausspülung gegeben wurde. Waren Speisen im Magen vorhanden, so wirkte es entweder gar nicht, oder nur kurze Zeit. Waren die Schmerzen sehr stark, so linderte das Orthoform wohl etwas die Schmerzen, unterdrückte sie aber nicht vollständig. Infolge dessen wurden die Dosen vermehrt. Patient bekam 3 Messerspitzen — etwa 1,0 g — basischen Orthoforms, welche Dosis auch stärkere Schmerzen aufhob und den Kranken der Wohlthat eines erquickenden Schlafes teilhaftig werden liess. Auch salzsaures Orthoform wurde bei diesem Patienten versucht. Dasselbe verursachte jedoch ein so starkes Brennen, dass es ein zweites Mal vom Patienten zurückgewiesen wurde.

14. Fall.

M. J., 31 Jahre alt, Arbeiterin, Ulcus ventriculi chronicum. Patientin zeigt die typischen Erscheinungen eines Magengeschwürs. Neben heftigen Schmerzen in der Magengegend, die einige Zeit nach dem Essen auftraten, hatte sie öfters Erbrechen gehabt, das zeitweise Blut zu Tage gefördert hatte. Patientin wurde erst mit Orthoform behandelt, als sie bereits auf dem Wege der Besserung war, und die Schmerzen nicht mehr allzu heftig auftraten. Sie erhielt 0,3 g Orthoform in Wasser verrührt zu trinken. Eine Stunde nachher liessen die Schmerzen nach und waren auch in den nächsten Tagen geringer, als vorher. Nach Wiederholung der Dosis verschwanden die Schmerzen wieder und traten gar nicht oder doch nur in geringem

Masse wieder auf, sodass die Patientin auf ihren Wunsch nach 14 Tagen entlassen werden konnte.

15. Fall.

B. K., 25 Jahre alt, Plätterin. Ulcus ventriculi chronicum. Patientin war früher Köchin gewesen und hatte vor 3 Jahren zum ersten Male Blutbrechen gehabt, nachdem sie schon länger an Magenbeschwerden gelitten hatte. Auch jetzt suchte sie wegen starker Schmerzen in der Magengegend und wegen häufigen Erbrechens mit Blut untermischter Massen das Krankenhaus auf. Patientin ist äusserst empfindlich; selbst leise Berührung der Magengegend besonders der linken Seite sind sehr schmerzhaft. Wegen der beträchtlichen Schmerzen ist es der Patientin unmöglich, sich selbstständig im Bette aufzurichten. Patientin bekam sowohl basisches Orthoform, wie auch salzsaures, aber ohne Erfolg. Vielmehr traten besonders nach letzterm die Schmerzen so heftig auf, dass die Kranke laut wimmerte. Jede neue Gabe von Orthoform wurde von der Patientin zurückgewiesen. Sie wurde dann mit Wismut weiterbehandelt mit dem Erfolg, dass die Schmerzen nachliessen.

16. Fall.

K. K., 47 Jahre, Kutscher. Ulcus ventriculi chronicum. Patient ist ein kräftiger Mann, an dessen sonstigen Organen sich nichts nachweisen lässt. Mit 30 Jahren bekam er die ersten Magenbeschwerden und öfters Blutbrechen. Seit dieser Zeit traten alle paar Jahre dieselben Beschwerden wieder auf. Auch jetzt trat er wegen Blutbrechens in das Krankenhaus ein. Bei der Betastung des Abdomens zeigte sich eine ziemlich umschriebene Schmerzhaftigkeit zwei Finger breit über dem Nabel in der linken Parasternallinie. In seinem Magensafte fehlt die freie Salzsäure. Ein Tumor ist nicht zu fühlen. Da Patient über grosse Schmerzen klagte, bekam er 1,0 basischen Orthoforms in Wasser verrührt, worauf die Schmerzen bald verschwanden. Eine Zunahme der Schmerzen gleich nach der Einnahme des Mittels wurde vom Patienten nicht be-

merkt. Die Befreiung von den Schmerzen dauerte 12 Stunden an. Die Behandlung wurde mit Erfolg fortgesetzt.

17. Fall.

A. K., 25 Jahre alt, Dienstmädchen. Ulcus ventriculi. Patientin klagt über bald nach dem Essen auftretende Schmerzen und häufiges, saures Aufstossen. Sie bekam zunächst Wismut, jedoch ohne Erfolg. Nach einigen Tagen bekam sie 0,5 Orthoform in Wasser. Die Schmerzen liessen etwas nach, verschwanden jedoch nicht vollständig, selbst als die Dosis verdoppelt wurde.

18. Fall.

M. G., 20 Jahre alt, Dienstmädchen. Ulcus ventriculi. Patientin ist eine blasse, schwächliche Person, die sich sehr matt fühlt. Sie klagt über beständig vorhandene Schmerzen in der Magengegend, die besonders heftig an einer bestimmt bezeichneten Stelle auftreten. Nach der Mahlzeit nehmen die Beschwerden stets zu. Patientin trägt einen feuchten Umschlag auf dem Leib, der nach ihrer Angabe die Schmerzen etwas lindert. Erbrechen hat die Patientin noch nicht gehabt, giebt jedoch an, dass ihr der Mageninhalt oft Stunden nach der Mahlzeit wieder bis in den Mund käme. Sie bekommt dieselbe Dose Orthoform wie die vorige Patientin und verspürt ebenfalls eine geringe Besserung von allerdings nur kurzer Dauer.

Fassen wir die von anderen und von uns inbetreff des Orthoform gemachten Erfahrungen noch einmal kurz zusammen, so kommen wir zu folgenden Schlüssen: Das Orthoform wirkt nur da anaesthesierend, wo es direkt mit den sensibelen Nervenendigungen in Berührung treten kann, setzt also Kontinuitätstrennungen der dieselben bedeckenden Teile voraus. Ausgenommen hiervon sind nur sehr zarte Schleimhäute, wie Boisseau's Versuche am Auge lehren. Bei derberen Schleimhäuten findet nach Yonge zwar eine gewisse Beeinflussung der Sensibilität statt, die z. B. im Larynx eine geringe Herabsetzung der Reflexerregbarkeit zur Folge hat, dieselbe bleibt aber selbst

bei längerer Einwirkung des Mittels so minimal, dass sie weder zu diagnostischen, noch zu therapeutischen Zwecken zu verwerten ist.

Die lange Dauer der Anaesthesie ist eine Folge der geringen Löslichkeit des Orthoforms. Es wird immer nur soviel Substanz verbraucht, als zur Linderung resp. Unterdrückung der Schmerzen nötig ist. Die einmal eingetretene Unempfindlichkeit kann durch Applikation neuer Dosen beliebig verlängert werden. Diese ausgedehnte Anwendung setzt natürlich völlige Unschädlichkeit des Mittels voraus. In der That haben die Tierversuche und der lange Zeit fortgesetzte Gebrauch von oft sehr hohen Dosen bei einer grossen Anzahl von Patienten ergeben, dass das Orthoform ungiftig ist. Es sind nie Symptome eingetreten, die auf eine erfolgte Intoxikation hätten schliessen lassen, abgesehen von Erbrechen, das Neumayer bei einer Patientin und Mosse-Berlin in einigen Fällen erfolgen sah, wo er das Orthoform in Oblate gegeben hatte.

Ob eine Gewöhnung an Orthoform bei längerem Gebrauch desselben eintreten kann, konnten wir nicht entscheiden. Bei einigen Fällen schien es in der That, als ob das Mittel später nicht mehr so gut wirkte, als im Anfange der Behandlung.

Nach unseren Erfahrungen ist die Anwendung des Orthoforms stets mit anfänglicher, meistens allerdings nur geringer Schmerzhaftigkeit, die von den Patienten gewöhnlich als „Brennen“ bezeichnet wird, verbunden. Neumayer erwähnt dieses Brennen nur nach Anwendung des salzsauren Orthoforms und glaubt es als diagnostisches Hülfsmittel zur Feststellung von Ulcerationen des Magens verwenden zu können. Unsere Kranken gaben dieses Gefühl aber regelmässig auch bei Anwendung des basischen Orthoforms an. Sehr charakteristisch war es, dass unsere Kranken mit Kehlkopfgeschwüren sofort nach der Insufflation das Brennen angaben und aus dem Eintreten desselben schlossen, dass das Pulver die Geschwürsflächen getroffen habe.

Die Sicherheit, dass überhaupt eine Orthoformwirkung zustande kommt, hängt natürlich ganz von der Möglichkeit ab, das Medikament auf die zu anaesthesierende Stelle zu bringen. Bei leicht erreichbaren äusseren Wundflächen ist diese Bedingung natürlich sehr leicht zu erfüllen. Anders verhält es sich dagegen in den Fällen, wo man gezwungen ist, das Orthoform innerlich zu geben, wie bei den Ulcerationen der Magenschleimhaut. In der That haben wir bei Magenulcerationen nicht so günstige Erfolge erzielt, wie sie Neumayer veröffentlicht hat. Nach unserer Ansicht kann man nur dann mit Sicherheit darauf rechnen, dass das Orthoform auf das betreffende Magengeschwür kommt, wenn man es in sehr grossen Dosen giebt, etwa ähnlich wie Fleiner es für das Wismut vorgeschlagen hat. Bekanntlich giebt er dasselbe in Emulsionen von 10 bis 20 g auf 200,0 Wasser. Dazu ist das Orthoform aber zu teuer. Im Magen liegen die Verhältnisse ferner insofern ungünstig, als das Orthoform, selbst wenn es auf die zu anaesthesierende Stelle gekommen ist, in vielen Fällen sehr bald durch die aufgenommenen Speisen herabgespült wird. Bei Verwendung des salzsauren Orthoforms kommt ferner die durch die im Magen vorhandenen oder die hineingelangenden Flüssigkeiten bedingte Verdünnung in Betracht.

Weit günstiger waren unsere Resultate bei den meistens tuberkulösen Geschwüren des Kehlkopfes. Dieselben wurden stets unter Leitung des Kehlkopfspiegels vermittelst des Pulverbläsers eingepudert. Wenn man dann nach einiger Zeit den Effekt der Behandlung kontrollierte, so erschien fast regelmässig die vorher stark injicierte Umgebung der Geschwüre ischaemisch und zwar in manchen Fällen so stark, dass der Kehlkopf fast blass erschien. Mit dieser Ischaemie war natürlich eine Abschwellung der Schleimhaut verbunden, die in manchen Fällen ein besseres, deutlicheres Sprechen zur Folge hatte, das allerdings nur von kurzer Dauer war. Bedeutend länger hielt die durch das Orthoform bewirkte Anaesthesie an. In einigen Fällen traten die Schmerzen erst nach einigen Tagen wieder auf. Und zwar können wir die Beobachtung Neumayers, dass die Anaesthesie ganz all-

mählich abklingt, bestätigen. Die Zeit bis zum Wiedereintritt der alten Beschwerden, die man die Zeit der „relativen Unempfindlichkeit“ nennen könnte, betrug oft einige Stunden. Ungünstig für die Behandlung mit Orthoform waren die Fälle, bei denen die Geschwüre mit reichlichem, zähen Sekret bedeckt waren, durch welches hindurch das Orthoform nur schwer seine Wirkung entfalten konnte.

Von Klaussner und Kallenberger wird uns berichtet, dass das Orthoform auf secernierende Wundflächen gebracht ziemlich stark sekretionsbeschränkend wirkt. Dieselben teilen ferner mit, dass das Mittel hervorragende antiseptische Eigenschaften habe, eine Ansicht, die neuerdings auch von Mosse vertreten wird. Im Gegensatz hierzu behaupten Lichtwitz und Sabrazès auf Grund ihrer oben mitgeteilten Versuche, dass das Orthoform nur sehr mässig fäulniswidrig wirke.

Nach Boisseau, der das Orthoform in der Augenheilkunde anwendete, besitzt dasselbe nicht nur anaesthesierende, sondern auch direkt die Heilung beeinflussende Wirkung. Dieselbe Beobachtung machte auch Lichtwitz, welcher sehr günstige Erfolge sah von der Wirksamkeit des Orthoforms bei Heufieber. Auch einige der von uns beobachteten Fälle, besonders der von Rhagaden der Zunge (Fall 7), sprechen für diese Ansicht.

Innerlich gegeben erscheint Orthoform unter Umständen schon nach einer viertel bis halben Stunde im Harne wieder. Diese Thatsache fand Mosse. Durch einen interessanten Tierversuch stellte er ferner fest, dass das Orthoform vom Magen aus resorbiert wird. Er gab nämlich einem Kaninchen, dem er den Pylorus unterbunden hatte, 2 g Orthoform mit der Schlundsonde und konnte in der That das Auftreten desselben im Harn vermittelst der von ihm angegebenen Methoden nachweisen.

Nach Mosse beruhen die Reaktionen, die das Orthoform giebt:

1. „auf dem Verhalten der Amidophenole gegen Oxydationsmittel,

2. auf der Ueberführung in die Diazo- und Azoverbindung."

Orthoform in salzsaurer Lösung giebt nach Mosse mit Chlorkalk versetzt bei starker Verdünnung eine violette Färbung, in konzentrierterer Lösung einen zunächst violetten Niederschlag, der schliesslich gelbbraun wird. Auch folgende Reaktionen hat Mosse angegeben: „Chromsäure giebt als starkes Oxydationsmittel eine schwarzrote Färbung, etwas weniger intensiv fällt die Oxydation mit rotem Blutlaugensalz und einigen Tropfen koncentrierter Natronlauge, oder mit Braunstein und Schwefelsäure aus. Eisenchlorid macht zuerst eine violette, dann rotbraune Färbung." Es würde zu weit führen auch die auf Diacotierung beruhenden Reaktionen anzugeben.

Nach Mosse erhält man alle Reaktionen auch mit dem Harn von Personen, die innerlich Orthoform gebraucht haben, und zwar ohne weiteres, wenn der Harn ziemlich koncentriert ist. Ist der Harn sehr verdünnt, so muss er eingedampft und der mit Alkohol herausgezogene Rückstand wieder eingedampft, in Wasser gelöst und mit Tierkohle entfärbt werden. Als empfindlichste Reaktion empfiehlt Mosse die Chromsäurereaktion.

Das Orthoform aus dem Harn rein zu gewinnen, ist Mosse, trotzdem er viele Mühe und Arbeit darauf verwendete, nicht gelungen.

Was die Form anbetrifft, in der man das Orthoform in Anwendung bringen will, so ist derselben der weiteste Spielraum gelassen. Man kann dasselbe ausser in Substanz in jeder denkbaren Arzneiform verordnen, sei es für sich allein, sei es mit andern wirksamen Körpern gemischt. Sehr empfehlenswert dürfte die Salbenform sein, die sich mit verschiedenem Prozentgehalt an Orthoform je nach der beabsichtigten Wirkung herstellen lässt. Für die Augenheilkunde empfiehlt Boisseau als zweckmässige Salbengrundlage eine Mischung von Lanolinum mit Adeps suilli.

Yonge giebt eine ganze Reihe von zweckmässigen Vorschriften an. Besonders nützlich scheint eine gesättigte

Lösung von Orthoform in Collodium zu sein, die er zur Benutzung empfiehlt an Stellen, die mechanischen Insulten ausgesetzt sind, infolge deren das pulverförmige Orthoform schlecht haften würde. Da die Anwendung dieses Orthoformcollodium auf ulcerierten Flächen anfänglich schmerzhaft ist, so schlägt er vor, die betreffenden Stellen vorher mit einer schwachen Cocaïnlösung oder mit Orthoform in Substanz zu anaesthesieren. Für sehr zweckmässig hält er auch die Applikation des Orthoform in Gestalt eines Spray bei Affektionen der Nasen- und Kehlkopfschleimhaut.

Die Erfolge, die man bisher durch die Anwendung des Orthoform erzielt hat, berechtigen wohl zu der Annahme, dass dieser Körper berufen ist eine seit langer Zeit bestehende Lücke in unserm Arzneischatz auszufüllen. Orthoform wird in vielen Fällen erfolgreich gebraucht werden, wo man bisher bald das Morphium, bald das Cocaïn anwendete. Es kann natürlich keines dieser wichtigen Mittel ersetzen. Bei aller Vortrefflichkeit gehen dem Orthoform doch einige sehr wertvolle Eigenschaften des Cocaïns und des Morphiums ab. So wird man stets dem Cocaïn den Vorzug geben, wenn es sich darum handelt durch unverletzte Schleimhäute hindurch zu anaesthesieren, sei es zu diagnostischen, sei es zu palliativen Zwecken, zumal hierzu die kurze Dauer der durch das Cocaïn erzeugten Anaesthesie meistens völlig ausreicht. Auch das Morphium wird man nur da durch das Orthoform ersetzen können, wo die Schmerzen von Wunden ausgehen, die von aussen leicht zu erreichen sind. Das ist allerdings in einer sehr grossen Anzahl von Fällen möglich, da eine der vornehmsten Indikationen zur Darreichung von Morphium von jeher der Wundschmerz gewesen ist. In diesen Fällen, die für den Chirurgen mehr noch, als für den inneren Arzt in Betracht kommen, wird man das Morphium um so lieber ausschalten, als sein über längere Zeiträume fortgesetzter Gebrauch immer von grossem Nachteil für den Organismus ist, abgesehen von der grossen Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer schwer zu heilenden Morphiomanie.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, dem Direktor der innern Abteilung des städtischen Krankenhauses Moabit, Herrn Prof. Dr. Goldscheider, für die Anregung zu dieser Arbeit und die gütige Ueberlassung der Fälle, sowie dem Assistenzarzte am städtischen Krankenhause Moabit, Herrn Dr. Kindler, für die liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung derselben meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Litteratur.

Münchener medicinische Wochenschrift 1897 u. 1898.

Deutsche medicinische Wochenschrift 1898.

Berliner klinische Wochenschrift 1897.

Bulletin médical 1897 u. 1898.

Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux 1897.

British medical Journal 1898.

The American Journal of the Medical Sciences 1898.

Therapeutische Monatshefte 1898.

Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel.

Liebreich-Langgaard, Compendium der Arzneiverordnung.

Schleich, Schmerzlose Operationen. Oertliche Betäubung mit indifferenten Flüssigkeiten.

Maurel, Cocaïn, ses propriétés toxiques et thérapeutiques.

Hackenbruch, Oertliche Schmerzlosigkeit bei Operationen.

Eulenburg, Real-Encyklopädie.

Thesen.

I.

Die Allgemeinnarkosen sind wegen der durch dieselben bedingten Gefahren möglichst einzuschränken, und an deren Stelle unter Anwendung lokaler Anaesthesie zu operieren.

II.

Vitium cordis ist keine Indikation zur Einleitung der künstlichen Frühgeburt.

III.

Es ist im Interesse der Arbeiter und Anwohner eines Hüttenwerkes zu fordern, die beim Betriebe desselben entstehenden giftigen Gase, den sogenannten Hüttenrauch, unschädlich zu machen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Otto Hecker, katholischer Konfession, Sohn des Königl. Rentmeisters Hecker zu Kassel, wurde am 31. Januar 1874 zu Kassel geboren. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem Königl. Gymnasium zu Hersfeld, welches er Ostern 1894 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Im Sommersemester 1894 studierte er zu Göttingen Medizin. Am 20. Oktober desselben Jahres wurde er in die jetzige „Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen“ aufgenommen. Seiner Dienstpflicht genügte er vom 1. April bis 1 Oktober 1895 bei der 1. Kompagnie Kaiser Alexander-Garde-Grenadier-Regiments No. 1.

Die ärztliche Vorprüfung bestand er am 5. August 1896, das Tentamen medicum am 28. Juni 1898, das Examen rigorosum am 5. Juli 1898.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

v. Bergmann, Berthold, Blasius, Du Bois-Reymond(†), Ehlers, Engler, Ewald, Fischer, Fränkel, Frey, Gerhardt, Goldscheider, Grawitz, Gurlt, Gusserow, Hertwig, Israel, Jolly, Jürgens, R. Köhler, König, Köppen, Lesser, v. Leyden, Liebreich, Merkel, Olshausen, Rubner, Salkowsky, Schulze, Schweigger, Schwendener, Schweninger, Sonnenburg, Strassmann, Stumpf, Thierfelder, H. Virchow, R. Virchow, Waldeyer, Warburg.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht der Verfasser seinen ehrerbietigsten Dank aus.